

図 6 胆汁酸代謝異常症 (A, B: 5β -reductase 欠損症, C, D: oxysterol 7α 欠損症, A~D: HE 染色)

A: 弱拡。肝細胞巨細胞性変化がみられる。門脈域は炎症所見が軽度で、小葉間胆管は保たれている。B: 肝小葉。肝細胞の巨細胞性変化および水腫様腫大が肝小葉内に不規則に分布する。炎症所見は軽度である。C: 弱拡。門脈域周囲線維化が著明であり、細胆管増生がみられる。D: 肝小葉には、肝細胞巨細胞性変化がみられる。髄外造血は目立たない。

2. 鑑別疾患

3β -HSD 欠損症, 5β -reductase 欠損症, oxysterol 7α 欠損症とも、巨細胞性肝炎の像を呈する疾患が鑑別となる。疾患に特徴的な組織所見が明確にされておらず、形態的に確定診断は困難である。しかし、組織が巨細胞性肝炎の像を呈する場合は、本疾患の可能性を考慮する必要がある。

謝辞 症例を提供していただいた、琉球大学病理学講座 青山 肇先生、加藤誠也先生、国立成育医療研究センター 病理診断部 中澤温子先生に深謝します。

文献

- 1) Desmet VJ, Roskams TAD: The cholangiopathies. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds): Liver Disease in Children, 3rd ed, Lippincott & Williams & Wilkins, Philadelphia, pp35-70, 2007
- 2) 嶋寺伸一, 岩井直躬, 出口英一, 他: 胆道閉鎖症術後臨床経過における ductal plate malformation の意義. 小児外科 40: 30-33, 2008

Key Points

- ① BA 組織所見の特徴は、著明な胆汁栓を伴う細胆管増生と線維化である。
- ② PILBD 組織所見の特徴は、小葉間胆管減少である。
- ③ PFIC1 組織所見の特徴は、門脈域より伸展する細い線維化、肝細胞の敷石状配列である。
- ④ PFIC2 組織所見の特徴は、炎症細胞浸潤を伴う肝細胞巨細胞変化である。
- ⑤ NICCD 組織所見の特徴は、同一肝に脂肪沈着（大脂肪滴と小脂肪滴の混在）、胆汁うっ滞、炎症反応、鉄沈着がみられることである。

- 3) Suchy FJ, Shneider BL: Familial hepatocellular cholestasis. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds): Liver Disease in Children, 3rd ed, Lippin-

- cott & Williams & Wilkins, Philadelphia, pp310-325, 2007
- 4) 鹿毛政義：新生児期の胆汁うっ滞症の新しい知見. 病理と臨床 **26** : 892-897, 2008
 - 5) Deleuze JF, Jacquemin E, Dubuisson C, et al : Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* (Baltimore, Md) **23** : 904-908, 1996
 - 6) Kimura A, Kage M, Nagata I, et al : Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Hepatol Res* **40** : 295-303, 2010
 - 7) 田澤雄作：肝疾患 NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) の病態と診断. *小児科診療* **70** : 913-922, 2007
 - 8) Bove KE, Daugherty CC, Tyson W, et al : Bile acid synthetic defects and liver disease. *Pediatr Dev Pathol* **3** : 1-16, 2000
 - 9) Setchell KDR, O'Connell NC : Disorders of bile acid synthesis and metabolism : a metabolic basis for liver disease. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds) : *Liver Disease in Children*, 3rd ed, Lippincott & Williams & Wilkins, Philadelphia, pp736-766, 2007

肝性昏睡（肝性脳症）

十河 剛* 村山晶俊 小松陽樹 乾 あやの 藤澤知雄

I 症状と確定診断

本稿のタイトルは肝性昏睡 (hepatic coma) であるが，国際的には肝性脳症 (hepatic encephalopathy) とよぶことが一般的であり，本稿では肝性脳症と統一して記載する。

1998年の世界消化器病学会において肝性脳症の定義・分類・診断について討議され，2002年に新しい分類が発表された(表1)¹⁾。この分類は，A：急性肝不全による脳症，B：門脈大循環シャントによる脳症，C：肝硬変による脳症，と病態により大きく3つに分類されており，臨床的に合理的な分類である。肝不全患児では感染，便秘，高蛋白食，腹水の急速な除去，利尿薬の過剰投与，低Na血症，鎮静薬の使用，消化管出血などを誘因として，急速に肝性脳症が進行することがあり，新分類ではこれら肝性脳症の誘因も考慮に入れて分類されている。

1. 臨床症状

肝性脳症は大きく精神症状と神経学的症状に分類される。

1) 精神症状

通常は睡眠パターンの変化や感情の変化・不安定・動揺などに始まり，記憶力や見当識障害，幼児化，幻覚や錯覚，興奮，せん妄，錯乱，異常行

表1 肝性脳症の新しい分類

肝性脳症型	名称	亜分類	亜区分
A	急性肝不全に関連する脳症		
B	門脈-大循環シャントに関連する脳症で基礎疾患として肝細障害を伴わない		
C	肝硬変に関連する脳症で門脈圧亢進や門脈大循環シャントを伴う	間欠性脳症 持続性脳症 潜在性脳症	誘因がある 自発性* 再発性 軽度 高度 治療依存性

* 誘因と考えられるものがない。

動，短時間の茫然発作，昏睡にいたるまで広いスペクトラムの肝性脳症がみられ，わが国では表2のように分類²⁾されている。この肝性脳症における精神症状は原因疾患，年齢などにより多彩である。とくに，肝性脳症Ⅰ～Ⅱ度は潜在性肝性脳症(MHE)ともよばれ，脳症の判定は難しい。とくに小児では難しく，家族，おもに母親から患児の普段の様子や性格を詳しく尋ねて，脳波異常などの検査所見と合わせて評価することが重要である。初診の場合は患児の病前の状態が不明なので，retrospectiveに肝性脳症と判定できることも少なくない。

2) 神経症状

構音障害，嚥下困難，羽ばたき振戦，運動失調，筋硬直，Babinski反射などの病的反射，尿・便失禁，などがみられる。とくに，羽ばたき振戦は肝性昏睡Ⅱ～Ⅲ度において特徴的であり，両前腕を張り出すように伸展し，手関節を強く背屈させることにより出現しやすくなる。また，高

Sogo Tsuyoshi Murayama Akitoshi Komatsu Haruki
Inui Ayano Fujisawa Tomoo

* 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓消化器部門
〒230-0012 横浜市鶴見区下末吉3-6-1
TEL 045-576-3000 FAX 045-576-3525
E-mail: so5244ibukick@kdp.biglobe.ne.jp

表 2 小児と成人の肝性昏睡度分類の比較

意識障害 (昏睡度)	成人	年長児	乳児
I	睡眠-覚醒リズムの逆転 多幸気分、ときに抑うつ状態 だらしく、気にとめない状態	意識が清明であるとはいえない	あやすと笑うが、声を出して 笑わない あやしても笑わないが視線は 合う 母親と視線が合わない*
II	指南力(時、場所)障害、物を取り違える (confusion) 異常行動 ときに傾眠状態(普通の呼びかけで開眼 し、会話ができる) 無礼な言葉があったりするが、医師の指 示には従わない、または従えない(簡単 な命令には応じえる)	見当識障害がある 自分の名前、生年月日がいえ ない 合目的な運動(たとえば右手を 握れ、離せ)をする 言葉も出るが、間違いも多い。	母親と視線が合わない* 飲み物を見せると飲もうとす る、あるいは乳首を見せれ ば欲しがって吸う 呼びかけると開眼して目を向 ける
III	しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴 い、反抗的態度をみせる 嗜眠状態(ほとんど眠っている) 外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に は従わない、または従えない(簡単な命 令には応じえる)	簡単な命令に応ずる、たとえ ば握手 呼びかけをくり返すと辛うじ て開眼する	呼びかけをくり返すと辛うじ て開眼する
IV	昏睡(完全な意識の消失)	痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようと する	
V	深昏睡 痛み刺激にもまったく反応しない	痛み刺激にまったく反応しない	

*「母親と視線が合わない」は3か月までは1度に、3か月以降はII度に分類される。

次機能障害の判定には、簡単な図形を真似して書く、number connection test (円で囲まれた数字を順番に線で結んでいく)、文字を書かせる、などがあり、脳症の進行とともにこれらがスムーズにできなくなる³⁾。

2. 診断

MHEは前述のとおり、家族に「いつもとどこが異なるか」を問診して慎重に判定する。また、脱水・低Na血症、高サイトカイン血症など、他の要因による意識障害との鑑別、脳症の誘因となる他の原因の有無を検索する必要がある。

1) 血液検査

アンモニアは中枢神経に直接作用する肝性昏睡物質の代表であり、ベッドサイドでも簡易に測定できるため、肝性脳症を疑った場合には、必ず検査する。しかし、脳症発症の病態にはアンモニアだけではなく、活性酸素、内因性ベンゾジアゼピン、炎症性サイトカイン、低Na血症などによる多因子の複合的要因により脳内の星状膠細胞が腫

大することが原因であると考えられている³⁾。したがって、アンモニアが低値だからといって肝性脳症を否定してはいけない。同時に血中・尿中アミノ酸、血液ガス、血糖、乳酸・ピルビン酸を測定し、代謝疾患による意識障害を鑑別する。血清フェリチン、可溶性IL-2レセプター、2,5A合成酵素、尿中 β_2 -ミクログロブリン、FDP、D-dimer、AT-IIIなどの、いわゆるサイトカイン誘導蛋白を測定し、血球貪食症候群をはじめとした高サイトカイン血症による意識障害を鑑別する。Fischer比は血漿中の分岐鎖アミノ酸(BCAA)(バリン、ロイシン、イソロイシン)/芳香族アミノ酸(フェニルアラニン、チロシン)のモル濃度比であり、肝不全時には1以下に低下する。

2) 生理学的検査

脳波は明らかな意識障害がみられない患児においても異常を呈することがあるので、肝性脳症の初期には診断的価値が高い。最も特徴的な脳波所見としては左右対称性のびまん性徐波化と3相波の出現である。3相波とは1.2~2.7 Hzの徐波

が、陰性→陽性→陰性もしくは陽性→陰性→陽性の3相で構成されている。振幅は第2相が最も大きく、持続時間は第3相が最も長い。脳波の徐波化は α 波(8~12 Hz)、 θ 波(4~7 Hz)、振幅の大きな不規則な δ 波(3 Hz以下)とほぼ一定の順序で進行し、治療に反応して覚醒するときには逆の順をたどっていくため、治療効果の判定にも有用である。

脳波でも異常が認められないMHEにおいては臨界融合周波数(critical flicker frequency:CFF)が有用であるとの報告がある。CFFとは光の点滅を認識できる周波数の臨界点であり、ヒトでは通常50 Hz程度とされている。MHEではCFFが38~39 Hz以下となる⁴⁾。

また、日本肝臓学会ではパソコンによる肝性脳症診断補助検査ソフトとして開発された「精神神経機能(肝性脳症)検査ソフトパッケージ」を配布している(<http://www.jsh.or.jp/medical/kinokensa.html>)。

3) 画像検査

脳CTあるいはMRIで頭蓋内病変を除外する。肝性脳症が進行すると、脳の全体的な浮腫がみられる。多くは可逆性であるが、進行すると最終的には脳ヘルニア、虚血による脳梗塞などの非可逆的な変化がみられるため、意識状態の変化みられた場合にはくり返し検査する必要がある。

II 治療の目標と治療方針

肝性脳症の治療の目標は急性肝不全および慢性肝不全の急性増悪においては、速やかに意識を覚醒させること、神経学的後遺障害を残さないこと、慢性肝不全においては意識レベルの改善によるQOLを向上させることである。治療は肝不全をきたす原因に対する治療、増悪因子(脳症の誘因)の除去、昏睡物質の除去および産生抑制が中心である。意識レベルの改善を図るとともに、全身管理を行いながら、内科的治療で改善が見込まれない場合は肝移植の適応・タイミングを検討する必要がある。脳症が進行してからの移植施設への搬送はリスクが伴うため、早期に専門施設へ移送することが望ましい。理想的には、肝臓専門医

である小児科医と移植外科医が揃っている施設への搬送が望ましい。しかし、わが国ではそのような施設はきわめて少ないため、主治医、肝臓専門医である小児科医および移植外科医が連携し、肝移植可能施設への搬送の時期を含めて検討する。

1. 全身管理

Ⅱ度以上に脳症が進行した場合、もしくは進行が予測される場合はICU管理が望ましい。Ⅲ度以上に進行した場合には気管内挿管による呼吸管理も必要となる。ICU入院後は脳浮腫治療としてグリセオールが使用されることがあるが、グリセオールは肝での脂肪代謝に影響し、ミトコンドリアのエネルギー産生の負担となり、高アンモニア血症や乳酸アシドーシスを助長させる危険があるため、使用しない。マンニトール0.5~1.0 g/kg/回を20~30分で1日3~6回点滴静注をする。マンニトールは浸透圧利尿作用があるので、腎不全による無尿・乏尿時には使用しない。頭蓋内圧を下げるため、頭部は中立位に維持し、ベッドは頭部を30°挙上する。これは誤嚥性肺炎のリスクを減らす効果もある。Trendelenburg体位、頭部屈曲、頭部回旋、そして背臥位への突然の体位変更は、頭蓋内圧を上げるため、極力避ける。

過剰な水分は脳浮腫、肺水腫の原因となる。水分摂取は前日尿量+不感蒸泄量が基本である。体重測定は毎日行い、急激な体重増加や水分摂取が「前日尿量+不感蒸泄量」をこえる場合は利尿薬の投与や血液濾過透析で除水する。

2. 栄養

肝不全時には異化亢進がみられるため、不必要なカロリー制限・蛋白制限は行わない。意識障害のため経口摂取が困難な場合には中心静脈栄養とし、ブドウ糖を中心とした栄養で、最低でも35 kcal/kg/日(成人では2000 kcal)程度は投与する。肝性脳症の急性期には腸管内でのアンモニアの産生抑制ため、蛋白摂取は1.0 g/kg/日(成人では40 g/日)に制限するが、肝性昏睡より回復したら、可能なかぎり速やかに蛋白制限を解除する^{5,6)}。

3. 腸内殺菌

ウレアーゼ産生腸内細菌を減らす目的でカナマイシン 50~100 mg/kg/日 (成人量 2~4 g/日) を投与する。非腸管吸収性であるが、長期投与では、聴神経障害や腎障害などの副作用がみられることがあるため、新分類 C 型間欠性脳症 (表 1) もしくは持続性脳症の急性増悪の治療のみに用い、長期間の使用は控える。

新分類 A 型肝性脳症 (表 1) 治療のための非吸収性抗菌薬投与を支持する十分なデータはなく、とくにカナマイシンは腎毒性を有するため投与しない。筆者らは bacterial translocation 予防のために硫酸ポリミキシン B およびアムホテリシン B を経口的に投与している。

4. 緩下薬

ラクチュロース 0.3~0.4 ml/kg (成人量 10~30 ml) を 1 日 2~3 回に分けて投与する^{5,6)}。経口が困難な場合は注腸する。新分類 A 型肝性脳症に対するラクチュロース投与を推奨する十分なエビデンスはない。ラクチュロース投与により、かえって腸管ガスによる腹部膨満を増強させ、移植時の術野を不明瞭にすることがある。さらに、肝性脳症が進行した患者では気管内挿管前には、誤嚥のリスクがあるため、ラクチュロースの経口もしくは経管チューブからは投与するべきではない。

5. 分岐鎖アミノ酸製剤

肝性脳症に対する分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の点滴静注の効果については未だ結論が得られていない。とくに劇症肝炎では Fischer 比が低下していても、BCAA はむしろ増加している例もあるので、アミノ酸分析を評価してから投与することもある。肝硬変患者への経口 BCAA 製剤の肝性昏睡の予防に対する有効性は検討されており、有効性を示すデータもある^{5,6)}。

6. 人工肝補助療法

急性肝不全では肝性脳症原因物質除去のために、血漿交換や濾過透析が必要となる場合がある。濾過透析は血流量、濾過量、透析量など通常

の腎不全の設定とはかなり異なるため、経験のある施設で行うべきである。

III 治療開始後の経過観察と治療内容の変更

新分類 A~C いずれにおいても脳症から回復しない場合には肝移植が考慮される。

新分類 A では厚生労働省の「劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン」を参考に移植の適応を検討する⁷⁾。筆者らはガイドラインによるスコアリングを経時的に行い、内科的治療を 5~7 日間継続しても死亡と予測される場合には肝移植の適応と考えている⁷⁾。

新分類 C においては脳症から回復した後は門脈圧亢進症状や感染などの合併症のコントロールを行うが、これらの合併症のコントロールが困難な場合や患児の QOL が阻害されている場合には肝移植の適応となる。

IV 治療の終了

長期にわたり不必要な蛋白制限をすると蛋白の異化亢進を助長し、蛋白・エネルギー栄養障害 (protein-energy malnutrition : PEM) をさらに悪化させるため、脳症から回復した際は速やかに通常の食事へと戻す。肝性糖尿による低血糖症状などがみられる場合には late evening snack を考慮する。

経口非吸収性抗菌薬投与も、脳症から回復後は中止する。

人工肝補助療法は導入時には透析液流量を血流量と同量~2 倍量 (高流量持続濾過透析) とするが、覚醒後は透析流量を徐々に減らし、通常の透析量でも意識状態が保たれ、血液検査でも肝再生傾向がみられ、十分な尿量が確保できていれば中止する。

V 家族への説明のポイント

治療オプションの一つとして、肝移植も提示する。臓器移植法が改正され、脳死ドナーは増加傾向にある。わが国ではまだ脳死ドナーが少ない

が、脳死肝移植登録を行うべきである。脳死ドナーが得られない際は、生体部分肝移植がオプションとなるが、当然のことながら、臓器提供はドナーの自発的かつ積極的な意思によるものでなければならない。

Key Points

- ① 肝性脳症Ⅰ～Ⅱ度は潜在性肝性脳症ともよばれ、診断が難しく、家族から普段の様子や性格を詳しく尋ねて、脳波所見などと合わせて判定する。
- ② 代謝疾患や血球貪食症候群などの他の原因による意識障害を鑑別する。
- ③ 長期にわたる不必要な蛋白制限、栄養制限は異化亢進を助長し、蛋白・エネルギー障害をさらに悪化させる。
- ④ 治療には、肝臓専門医である小児科医、移植外科医との連携が必要である。

文献

- 1) Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al : Hepatic encephalopathy—Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification : Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* **35** : 716-721, 2002
- 2) 十河 剛, 小松陽樹, 乾あやの, 他 : 小児の急性肝不全. 日本臨牀別冊 肝・胆道系症候群Ⅰ, pp582-587, 2010
- 3) Häussinger D, Schliess F : Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* **57** : 1156-1165, 2008
- 4) Bajaj JS : The modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* **31** : 537-547, 2010
- 5) Whittington PF, Soriano HE, Alonso EM : Fulminant hepatic failure in children. In *Liver Disease in Children*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp63-88, 2001
- 6) Hardy S, Kleinman RE : Cirrhosis and chronic liver failure. In *Liver Disease in Children*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp89-127, 2001
- 7) 十河 剛, 日衛嶋栄太郎, 菅原秀典, 他 : 劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドラインの小児期発症劇症肝不全への適用. *肝臓* **51** : 582-585, 2010

劇症肝炎（急性肝不全）

藤澤知雄*

I 重症化の診断

小児の急性肝不全 (pediatric acute liver failure: PALF) は原因が多彩, 進行が速い, 意識レベルの評価が難しいなど成人の急性肝不全と異なる。成人では原因は肝炎が多く急性肝不全=劇症肝炎とよばれることが多い。以前から, わが国で汎用されている劇症肝炎の定義としては急性肝炎のなかで重症なもので, 高度の肝機能不全と意識障害を特徴とする。さらに, 肝炎の発症 (多くは黄疸やトランスアミナーゼの上昇) から 10 日以内に意識障害を示す例を急性型, 11 日以降の例を亜急性型としている。PALF は肝炎以外の原因も含めており, これは欧米からの報告と同様である^{1,2)}。

PALF は今まで存在する肝疾患がない, あるいは気がつかれていなかった例も含む。いずれにしても, 突然に高度な肝機能の停止あるいは肝細胞の広範な壊死・脱落がみられ生命維持に必要なエネルギー供給, 蛋白合成, 解毒 (血液浄化能), などが廃絶に向かう。しかし, 肝臓は再生能力が旺盛な臓器なので, 肝機能の廃絶と肝再生の「せめぎ合い」がみられ相対的に重症化に向かうか, あるいは回復に向かう。わが国では, 日本小児肝臓研究会において小児急性肝不全ワーキンググループ (WG) が結成され活動している。この WG により肝機能低下による凝固障害 (%プロトロン

ビン時間: %PT<40%) の場合を「急性肝不全重症型」, さらに肝性脳症 (肝性昏睡とも呼ぶ) II 度以上を伴う場合を「劇症肝不全」と呼んでいる³⁾。表 1 に一般的な劇症肝炎 (注 4 に小児の劇症肝不全の定義が記載されている) の診断基準と小児の肝性脳症 (昏睡) の分類を示した。また, 表 2 に小児の急性肝不全をきたす比較的頻度の高い疾患を示した。臨床的には ALT (GPT 値)>1,000 IU/L, %PT<60%, 総ビリルビン>2.0 mg/dl の際は, 重症化の可能性があるので入院管理が必要である。重症化に関して重要な点を列記すると,

- ① まずは原因を追及すること, 原因により予後は推定できる。
- ② 脳症の程度を知ること (表 1)。
- ③ 必ず腹部 CT や超音波検査で肝臓の萎縮の有無を知ること。
- ④ トランスアミナーゼ値はかならずしも重症化の指標にならない。とくに劇症肝炎型 Wilson 病は肝硬変が基礎にあるのでトランスアミナーゼ値は高度の上昇はみられない。
- ⑤ 血中アンモニア値は尿素サイクル異常症でない限り高値 (200 μg/ml 以上) にはならない。虫明ら⁴⁾は急性肝不全における重症化に関して検討をしているが, 表 3 にその要点をまとめた。

II 重症化した場合の治療と注意点

1. 栄養管理

1) 意識障害がなく嘔吐や下痢がなく, 経口摂取が可能であれば制限はないが, 尿素サイクル異常がある場合は蛋白制限をする。

2) 肝性脳症がある場合, 蛋白摂取量は 0.5~

Fujisawa Tomoo

* 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝・消化器部門
〒230-0012 横浜市鶴見区下末吉 3-6-1
TEL 045-576-3000 FAX 045-576-3525
E-mail: t_fujisawa@tobu.saiseikai.or.jp

表 1 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状出現後 8 週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡 II 度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が 40% 以下を示すものとする。そのうちには症状出現後 10 日以内に脳症が発現する急性型と、11 日以降に発現する亜急性型がある。

- 注 1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合には劇症肝炎から除外する。但し、B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。
- 注 2) 肝性脳症の昏睡度分類は第 5 回小児肝臓ワークショップに基づく*
- 注 3) プロトロンビン時間が 40% 以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡 I 度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から 8 週以降 24 週以内に昏睡 II 度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全 (LOHF) に分類する。
- 注 4) ここで調査対象とする小児劇症肝不全には、上記の劇症肝炎以外に、高度の急性肝機能障害に加えて、血液凝固異常と II 度以上の意識障害をきたした全ての症例を含む。例えば、薬剤中毒、左心低形成症候群など先天性心疾患による循環不全、Wilson 病・高チロシン血症・ガラクトース血症・新生児ヘモクロマトーシスなどの代謝異常、血球貪食症候群や新生児ヘルペスなど肝炎ウイルス以外のウイルス感染症なども劇症肝炎類縁疾患として、劇症肝炎 (劇症肝不全) に含める。

* 第 5 回小児肝臓ワークショップによる小児肝性昏睡の分類

意識障害 (昏睡度)	年長児	乳児
I	いつもより元気がない	声を出して笑わない
II	傾眠傾向でおとなしい 見当意識障害がある	あやしても笑わない 母親と視線が合わない
III	大きな声で呼ぶとかるうじて開眼する	
IV	痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとする	
V	痛み刺激にまったく反応しない	

(日本小児肝臓研究会 WG による)

表 2 小児期の急性肝不全の主な成因

時期	成因	疾患
新生児期	感染症	単純ヘルペスウイルスなど
	先天代謝異常	新生児ヘモクロマトーシス、チロジン血症、ガラクトース血症、果糖不耐症など
乳幼児期	感染症	HBV, EBV, CMV など
	先天性疾患	尿素サイクル異常症、ミトコンドリア異常症、脂肪酸代謝異常、有機酸代謝異常、シトリン欠損症など
	薬剤性	抗けいれん薬、解熱鎮痛薬、抗菌薬など
学童期	循環障害	心筋炎、心筋症、VOD など
	その他	HPS, ライ症候群, AIH など
	感染症	HBV, EBV, CMV など
	代謝異常	Wilson 病, シトリン欠損症など
	薬剤性	抗けいれん薬、解熱鎮痛薬、抗菌薬など
	その他	HPS, ライ症候群, AIH など

HPS: 血球貪食症候群 AIH: 自己免疫性肝炎 VOD: 肝静脈閉塞症

表 3 小児急性肝不全診療における劇症化の予知

- 客観的な神経学的評価は重要であるが容易ではない。表 1 の小児の肝性昏睡の分類が有用である。I 度の判定はむずかしい。母親にいつもと同じかどうか聞くのが良い。
- 肝萎縮は劇症化例では最も重要な所見である。できれば毎日超音波検査する。劇症肝炎型 Wilson 病はすでに肝硬変のことがあり著しい萎縮はないことが多い。
- 検査値に注意する。初診時すでに %PT 40% 未満、しかもビタミン K 静注に反応しない場合は重症である。早急な血漿交換は検査値の誤判断を招くことがあるので注意する。血液検査はとくに凝固能は血漿交換終了後に一定の時間あけて行う。D. Bil/T. Bil 比は人工肝補助療法の影響を受けにくいので有用である。BUN 値の低下 (4 mg/dl 以下) は劇症化予知に有用である。本文にも記したが血中アンモニア値は劇症化例において上昇するが、窒素代謝異常症以外は著明に上昇しない (200 μg/dL 前後までのことが多い)

(虫明ら¹⁾ 2010 一部引用)

1.0 g/kg/日とする。

3) BCAA 製剤は高アンモニア血症を助長するので用いない。

2. 人工肝補助療法, 血液浄化療法

目的としては, 肝性脳症起因物質やビリルビンの除去, 蛋白合成能低下に起因するアルブミンや凝固因子などの補充, サイトカインなどの多臓器不全を惹起する原因物質の除去, 水電解質の補正, などの目的で行う⁵⁾。

3. 免疫抑制薬

とくに, 高サイトカイン血症がある場合に用いられる。ステロイドは異常活性化した免疫を抑制する効果がある。シクロスポリン A (CsA) は活性化した T 細胞を抑制するのみならず, ミトコンドリア膜の保護作用があり高アポトーシス効果が期待できるとされる⁵⁾。ただし, 肝移植を予定する際は術後の感染症の頻度が高くなり, CsA の副作用が危惧されるため移植外科医と相談することが大切である。原因別では, B 型肝炎による急性肝不全であれば, エンテカビルやインターフェロン β が効果的である。

4. その他

出血防止(輸血なども含む), 高アンモニア対策, 脳圧管理, 感染症管理, 呼吸・循環管理なども行われる⁵⁾。

III ICU がない施設での対応

先に述べたように, 重症化の兆しがない場合は一般病棟でも管理が可能である。とくに意識レベルの低下がなく元気に遊んでいる, 食欲もある, 肝萎縮がない, %PT40 以上ある, 血小板 10 万/ μ L 以上ある, 総ビリルビン値 10 mg/dL 以下である, などがそろえば一般病棟で慎重に経過を観察する。胆汁うっ滞があり, そのために %PT が低値と判断した場合は, ビタミン K 1 mg/kg/日を 3 日間連続で注射して PT 値の改善の有無を判定する。経過を観察するとともに原因を追及し, 原因療法を行う。いずれにしろ, 急性肝不全と考えた場合は, できれば PICU のスタッフあるいは小児の肝臓病に詳しい小児科医とコンタクトをとりながら, 経過をみるほうがよい。

表 4 新肝移植適応ガイドライン

スコア	0	1	2
発症-昏睡 (日)	0~5	6~10	11 \leq
PT (%)	20<	5< \leq 20	\leq 5
T. Bil (mg/dL)	<10	10 \leq <15	15 \leq
D/T 比	0.7 \leq	0.5 \leq <0.7	<0.5
血小板 (万)	10<	5< \leq 10	\leq 5
肝萎縮	なし	あり	

※ 総スコアが 5 以上を死亡予測とするが, 作成データベースにおける死亡率を参考に適応を検討するのが望ましい。

(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班劇症肝炎分科会ワーキンググループ I)

IV 肝移植施設あるいは ICU への搬送のタイミング

肝移植に関しては難治性肝疾患克服事業の劇症肝炎分科会で新たに作成した肝移植適応ガイドライン (表 4) があり⁶⁾, これは筆者らの検討でも小児にも適応が可能であった⁷⁾。このスコアで 5 点以上であれば死亡率は 84%なので移植施設に搬送する必要がある。また, ICU へ送るタイミングを決めるのは容易ではないが, 筆者らは, 元気がなくなる, ビタミン K 投与しても %PT 40 以上にならない, サイトカイン除去が必要である, などを重視している⁵⁾。

Key Points

- ① 小児の急性肝不全の原因は多彩であり, 肝炎は少ない。
- ② 血液凝固異常, 意識障害, 肝萎縮が重要な所見である。
- ③ 近年, 小児でも, 内科的治療や肝移植により救命率が高くなっている。
- ④ 内科的治療が限界であれば移植可能な施設に搬送する。

文献

- 1) Brandy RL, et al: Evaluation of scoring system assessing prognosis in pediatric acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 6:1140-1145, 2008

- 2) Squires RH, et al : Acute liver failure in children. J Pediatr 148 : 652-658, 2006
- 3) 乾あやの, 他 : 急性肝不全における内科的治療と肝移植の進歩. 日本腹部救急医学会雑誌 29 : 583-589, 2009
- 4) 虫明聡太郎, 他 : 小児の劇症肝不全における劇症化の診断と予知に関する検討. 日本小児科学会雑誌 114 : 44-71, 2010
- 5) 十河 剛, 他 : 小児期の劇症肝不全の最近の治療. 小児科 49 : 1885-1893, 2008
- 6) 持田 智 : 肝移植適応ガイドラインの改訂. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究. 平成 20 年度総括分担研究報告書 (研究代表者 坪内博仁)
- 7) 十河 剛, 他 : 「劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン」の小児期発症劇症肝不全への適用. 肝臓 51 : 582-585, 2010

1 肝外胆管(胆管, 胆嚢管, 総胆管)

その他

小児肝外胆汁うっ滞症候群

Extrahepatic cholestasis in children

Key words : 胆汁うっ滞, 胆道閉鎖症, 胆道拡張症, 原発性硬化性胆管炎

藤澤知雄

はじめに

小児期にみられる主に肝外の病変に起因する胆汁うっ滞としては, 胆道閉鎖症, 総胆管拡張症(胆管膵管合流部異常), 原発性硬化性胆管炎, 胆石症などがある。いずれも肝外のみならず肝内にも胆管病変は認められる。総胆管拡張症や胆石症は他稿で詳細に述べられているので, 本稿では小児期に肝外胆汁うっ滞を来す疾患として重要な胆道閉鎖症と原発性硬化性胆管炎について概説する。

1. 胆道閉鎖症(biliary atresia)

a. 概要

胆道閉鎖症は周生期に主に肝外胆管が完全閉鎖するために肝外胆汁うっ滞を来す。本症は手術なしでは改善せず, 急速に胆汁性肝硬変から肝不全となる。原因は不明であるが, 胆道閉鎖症には少なくとも2つのタイプが知られている。すなわち後天性と考えられる perinatal type は全体の80-90%を占めている。このタイプは周生期の感染など, 何らかの原因により肝外胆管系が閉塞する。臨床的に出生時は健康乳児とは区別がつかず, 多くは生理的黄疸が消失後に胆汁うっ滞を呈する。このタイプは肝門部に胆管の遺残を認め, 合併奇形が少ない。他のタイプは先天性の要素が強く embryonic type と呼ばれている。これは全体の10-20%を占め, 出生後早期から胆汁うっ滞がみられ, 肝門部に胆管遺残を認めず, 合併奇形を有することが多いとさ

れている¹⁾。このタイプは多脾症や無脾症に関連する遺伝子異常や ductal plate malformation などの関与が推測されている²⁾。

b. 疫学・病因・病態

疫学的には人種差はなく, 出生10,000人に1人の割合で発症し, 遺伝性はない。男女比はおおよそ1:2で女児に多い。病因は不明である。今までに胆管形成異常(ductal plate malformationなど), ウイルス感染(レオウイルスやロタウイルス感染), 血行障害などの仮説が提唱されたが, 現時点でも一元的に説明できる原因は特定できない。重要な点は多くの胆道閉鎖症は先天的な肝外胆管の発生異常というより, いったん形成された肝外胆管が何らかの原因により二次的に障害を受けると考えられることである。前述したように肝外胆管の完全閉塞が特徴的な所見であるが, 病変は肝実質および肝内外の胆道系に及ぶ。病型として肝外胆管と腸管の吻合が可能か否かにより吻合可能型と不能型に分けられるが, 外科的には更に閉塞部位によりI-III型に分けられる。我が国では重症型の肝門部胆管が閉塞しているIII型が大部分を占めている。本症の閉鎖部索状の胆管の病理所見は器質化した癍痕組織である。肝組織は肝内胆汁うっ滞により胆汁性肝線維症化(門脈域の線維性拡大)を示し, 門脈域における細胆管増生がみられる。門脈域の炎症細胞浸潤や実質域の巨細胞化を伴う(図1)。自然経過では完成した胆汁性肝硬変となる。

Tomoo Fujisawa: Division of Hepatology and Gastroenterology, Children's Center for Health and Development, Yokohamashi Tobu Hospital 済生会横浜市東部病院こどもセンター 肝臓消化器部門

0047-1852/11/¥40/頁/JCOPY



図1 胆道閉鎖症の肝針生検による肝組織所見(HE弱拡大)

実質には巨細胞変化がみられる。門脈域には細胆管の増生、線維化がみられる。

c. 症状・所見・診断

主な症状は黄疸、肝腫大、ウーロン茶色の黄褐色尿、薄い便色である。黄疸に関しては新生児黄疸がいったん消退したり遷延する。黄疸は初期には軽度であるが、やがて持続性、進行性となる。胆汁排泄が減少すると便色はクリーム色から灰白色となり、尿はウーロン茶色となる。おむつについた灰白色便が濃褐色尿と混ざり、わかりにくいこともある。また胆汁うっ滞によりビタミンKの吸収が阻害され、これに伴う頭蓋内出血や吐・下血が初発症状のことも少なくない。

患児は生後2-3カ月までは元気で哺乳力も良いが、4カ月を過ぎると栄養不良、肝臓は硬くなり貧血、低タンパク血症、腹水、各種脂溶性ビタミン(ADEK)欠乏症を併発する¹⁾。

本症の特異的な診断法はないが直接ビリルビン1.5mg/dL以上、 γ GTP高値、トランスアミナーゼ軽度上昇などがみられる。特殊検査を表1に示したが、超音波検査では肝門部の門脈分岐部頭側の三角形の高エコー領域(triangular cord sign)の有無²⁾、肝胆道シンチグラフィでのシンチの排泄途絶は特に重要である。また鑑別疾患として胆汁うっ滞を来す多くの疾患があるが、なかでもAlagille症候群(AGS)は重要である。AGSは典型例では特徴的な顔貌、肺動脈狭窄による心雑音、脊椎骨の異常、眼科的な異

表1 胆道閉鎖症に対する特殊診断法

腹部超音波検査法	肝門部にある索状構造物を triangular cord signとして描出する。
肝胆道シンチグラフィ	胆道への排泄がみられない。
十二指腸チューブを用いた十二指腸液採取	最近はあまり行われないが、ビリルビンが含まれないことを証明できる。
ERCP	特定の施設で行われるが、肝内胆管の有無、術式に有用。
肝針生検	門脈域の炎症、線維化、細胆管増生など、巨細胞変化、胆汁栓や胆汁色素沈着など。
試験開腹	直接胆道造影により確定診断する。病理所見の確認のために肝生検(wedge biopsy)を行う。

常(embryotoxon)がみられるが、これらの症状が目立たない例もある。

d. 治療・予後

経過とともに肝硬変に進行するので可能なかぎり早期に手術を行う。本症の約90%を占める吻合不能型には肝門部腸吻合術、いわゆる葛西手術を行う。本法は肝門部の閉塞した索状胆管を切除後にその切断面を被うように肝組織と腸管を吻合し、切断面に存在する微小胆管から流出する胆汁を消化管内腔に導くものである⁴⁾。葛西手術後の合併症として、上行性胆管炎が最も重要であり、しばしば肝門部閉塞の原因となる。また頻度の高い晩期合併症としては門脈圧亢進症があり、食道静脈瘤、脾機能亢進症などがみられる⁴⁾。また門脈圧亢進症に伴う門脈大循環短絡の結果として肝肺症候群や門脈性肺高血圧症がある。診断時に既に非代償性肝硬変の症例、根治術後胆汁排泄が不十分で黄疸が遷延する例、胆汁排泄はみられるが肝硬変に進展する例、肝肺症候群や門脈性肺高血圧症は肝移植の適応となる。

2. 原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis: PSC)

a. 概要

PSCは原因不明の胆管系における慢性炎症と線維化により、肝内外の胆管系に多発性の狭窄や拡張を来し、最終的には胆汁性肝硬変に進展する予後不良の疾患である。明らかな原因、例えば胆管結石、腫瘍、先天性胆道拡張症、胆道の外傷あるいは手術などでも同様の胆管病変が認められるが、これらは続発性硬化性胆管炎とされPSCとは区別される。また免疫不全による胆管炎が原因でPSCに類似した画像所見を呈する例がある^{5,6)}。

b. 疫学・病態生理・臨床所見

PSCは小児には極めて少ないとされていたが、肝胆道系酵素が異常な例に対して肝生検や内視鏡的逆行性胆管造影(ERC)を行う機会が増加するとともに症例数は増加している^{6,7)}。小児期には新生児期を含むすべての年齢の報告例はみられるが、多くは10歳代の報告例が多い⁸⁾。PSCでは高率に潰瘍性大腸炎、Crohn病、非特異的大腸炎など炎症性腸炎が合併する。成人のPSCに関して、欧米では炎症性腸疾患の合併率は約75%であり、我が国では約50%とされるが、大腸内視鏡検査をする機会が増えれば炎症性腸疾患の合併頻度は更に高くなると考えられる。著者らはPSCを疑った場合には大腸内視鏡検査をしているがPSC例のほぼ全例に炎症性腸疾患の合併がみられた^{6,7)}。

我が国の小児では約半数の症例は病初期にそれぞれ高IgG血症、高IgE血症、好酸球増多がみられ自己抗体として抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗好中球抗体などの陽性率が強く発症機序に自己免疫が関与している可能性がある。

小児例の初発症状は成人に比べると非特異的なことが多く、黄疸は約30%に認められる。全身倦怠感、腹痛、体重減少、胆汁うっ滞に起因する皮膚そう痒症などが初発症状となることがある^{6,7)}。また下痢、血便など炎症性腸疾患の症状がみられる場合もある。肝硬変に進行すれば黄疸、腹水、脾腫大、吐血などがみられる。

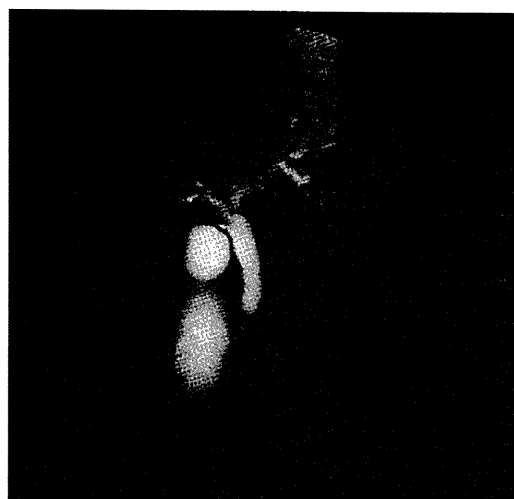


図2 原発性硬化性胆管炎のERC像
肝内外の胆管の拡張と狭窄が連続性にみられる。

血液生化学的検査では胆汁うっ滞を伴う肝機能異常がみられる。すなわち無黄疸例でも、高アルカリホスファターゼ(ALP)血症が約70%に認められ、 γ GTP値、トランスアミナーゼ値の異常が認められる。年少例では生理的にALPが高いのでロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)、 γ GTP、総胆汁酸が胆汁うっ滞の指標として有用である。

c. 診断・鑑別診断

現在まで幾つかの国際的な診断基準が提唱されているが、小児のPSCの診断基準として満足できる基準はない。診断のアプローチは原因不明の肝機能異常、胆道系酵素異常例において自己抗体、炎症性腸疾患を検索する。PSCが疑われた場合は内視鏡的逆行性胆管造影にて胆道系の異常を明らかにする。magnetic resonance cholangiopancreatographic images(MRCP)も参考になるがMRCPで異常がなくとも内視鏡的逆行性胆管造影で異常がみられることはしばしばある。最も重要な診断根拠は肝内外に連続性に狭窄と拡張性変化がみられる点である(図2)。肝組織検査は自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis: AIH)との鑑別のため重要である。AIHと異なり、肝実質の変化は軽く、典型例では胆管周囲の炎症と同心円状の層状の線維

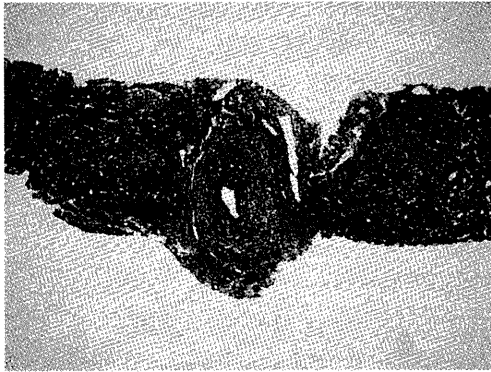


図3 原発性硬化性胆管炎の肝針生検による肝組織所見(HE弱拡大)

胆管周囲に同心円状の線維化, いわゆる onion skin lesion がみられる。

化がみられる(図3)。組織学的には線維化が門脈域にとどまる時期(portal stage), 門脈域から周囲に広がる時期(periportal stage), 更に線維化が門脈域同士, 門脈域と中心静脈域まで広がる時期(septal stage)を経て肝硬変に進展する。

合併症として炎症性腸疾患のほかには膀胱炎, 間質性腎炎, 胆管がんなどが報告されている。また組織学的にはAIHの所見がみられ, PSCとAIHのオーバーラップ症候群と考えられる症例もある。

d. 治療・予後

現在, 内科的にはウルソデオキシコール酸(UDCA)が第一選択で使用される。UDCAの作

用機序は不明であるが, 利胆作用, 免疫調節作用, 細胞膜保護作用などがある。UDCAは多くの症例で短期的には生化学的検査の改善がみられるが, 長期的効果は不明である。合併する炎症性腸疾患に対してはサラゾスルファピリジンやメサラジンなどを用いる。炎症性腸疾患の管理が良いとPSCの経過が良好のことはしばしば経験する。

小児のPSCの長期予後に関する報告は少ないが, 欧米では末期例に対して積極的に肝移植が行われる⁹⁾。我が国では生体肝移植が主体であるが, 移植後に移植肝にPSCが再発する例が多く問題となっている。これはドナーが近親者のためHLAなど遺伝的類似性がある, タクロリムスやステロイドなど免疫抑制剤との関連などが提起されているが結論はついていない。

3. 新生児PSC(PSC of neonatal onset, neonatal sclerosing cholangitis) ■

新生児期に胆汁うっ滞があり胆道閉鎖症との鑑別が問題になる。この疾患は1987年にAmedee-Manesmeらがsclerosing cholangitis with neonatal onsetとして8例を報告した⁹⁾。いずれも胆道造影所見がPSCと類似しているが, 肝組織所見では胆道閉鎖症との鑑別は困難である。その後の報告例も散見されるが家族内発症, 腎疾患の合併などがあり, 単一の症候群か否かは不明である。予後は悪く, 肝移植が必要になる。

■ 文 献

- 1) 大野康治ほか: 胆道閉鎖症 update. 別冊・医学のあゆみ 消化器疾患 Ver. 3, p669-672, 医歯薬出版, 2006.
- 2) Desmet VJ: Ludwig symposium on biliary disorders—part 1. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. Mayo Clin Proc 73: 80-89, 1998.
- 3) Park WH, et al: A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. J Pediatr Surg 32: 1555-1559, 1997.
- 4) 仁尾正記: 小児科医が見逃したくない外科疾患. 小児科診療 71: 657-661, 2008.
- 5) Debray D, et al: Sclerosing cholangitis in children. J Pediatr 124: 49-56, 1994.
- 6) 十河 剛ほか: 小児期に発症した原発性硬化性胆管炎の10例. 日児誌 104: 862-867, 2000.
- 7) 乾 あやのほか: 小児の原発性硬化性胆管炎の特徴. PBC, PSCと肝移植 第4回伊豆肝臓カンファレンス記録(市田隆文編), p32-42, アークメディア, 2008.
- 8) Wilschanski M, et al: Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. Hepatology 22: 1415-1422, 1995.
- 9) Amedee-Manesme O, et al: Sclerosing cholangitis with neonatal onset. J Pediatr 3: 225-229, 1987.

胆汁うっ滞症に対する内視鏡的逆行性胆管造影法

十河 剛^{*,**} 村山晶俊 小松陽樹^{*} 乾 あやの 藤澤知雄

はじめに

Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) や Drip infusion cholecystocholangiography (DIC)-CT による三次元再構築画像などの画像診断モダリティの進歩により、侵襲的な検査である内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) はこれらの検査に取って代わられるかのような感もある。しかし、MRCP や DIC-CT では診断に足る十分な画像が得られないことも少なくない。したがって、胆汁うっ滞の確定診断のために ERCP が必要となることは少なくない。

また、腹腔鏡を用いた経胆嚢胆管造影では肝外胆管は確実に造影されるが、肝内の病変、とくに末梢の変化は描出できないこともある。

I 適応と禁忌

臨床経過、腹部理学所見、血液検査から胆道疾患が疑われる場合には、まず、腹部超音波検査 (US)、腹部 CT (dynamic CT、造影 CT、DIC-CT などにも必要に応じて)、MRCP などの非侵襲的な検査を行う。先天性胆道拡張症 (CBD) や Caroli 病などの比較的大きな病変であれば、これらの検査で十分に診断が得られることが多い。胆道閉鎖症 (BA) では空腹時にも US で胆嚢が認められない、あるいは胆嚢が存在していても萎縮

しており哺乳後にも収縮しないこと、triangular cord sign の所見などにより、診断が可能である。しかし、CBD、Caroli 病、BA でも上記画像検査で診断できない場合には ERCP の適応となる。

適応としては、胆道 (胆管、胆嚢)、膵管、乳頭部に形態異常をきたす腫瘍、炎症、外傷、発生異常のすべてが適応となる¹⁾。禁忌としては、全身状態不良例、ヨードアレルギーによるアナフィラキシーショックの既往例、急性膵炎や急性胆管炎の急性期で強い炎症がある場合、などがあげられるが、総胆管結石嵌頓による胆石性膵炎や急性閉塞性化膿性胆管炎では緊急内視鏡の適応となる¹⁾。

II 各論

1. 硬化性胆管炎

硬化性胆管炎には HIV 感染、免疫不全や histiocytosis などが基礎にある 2 次性と基礎疾患がなく、高率に炎症性腸疾患を合併する原発性とに大きく分けられる。また、乳児期には胆道閉鎖症 (BA) との鑑別が必要となり near-miss BA ともよばれる新生児期発症硬化性胆管炎が知られている。いずれの硬化性胆管炎も図 1 に示すような所見を呈する²⁾。肝内胆管の病変を正確に評価するためには末梢胆管まで確実に描出する必要がある。造影剤が十二指腸に漏れ出てしまう場合にはバルーン付きカテーテルを総胆管内に深部挿管し、総胆管内でバルーンを膨らませた後、十分に肝内胆管に造影剤を満たす。

1) 多発性狭窄 (multifocal stricture)

さまざまな長さの狭窄が肝内外の胆管に多発性にみられる (図 2 A)。

Sogo Tsuyoshi Murayama Akitoshi Komatsu Haruki
Inui Ayano Fujisawa Tomoo

* 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓・消化器部門

** 同 内視鏡センター

(〒230-0012 横浜市鶴見区下末吉 3-6-1)

TEL 045-576-3000 FAX 045-576-3525

E-mail : so5244ibukick@kdp.biglobe.ne.jp

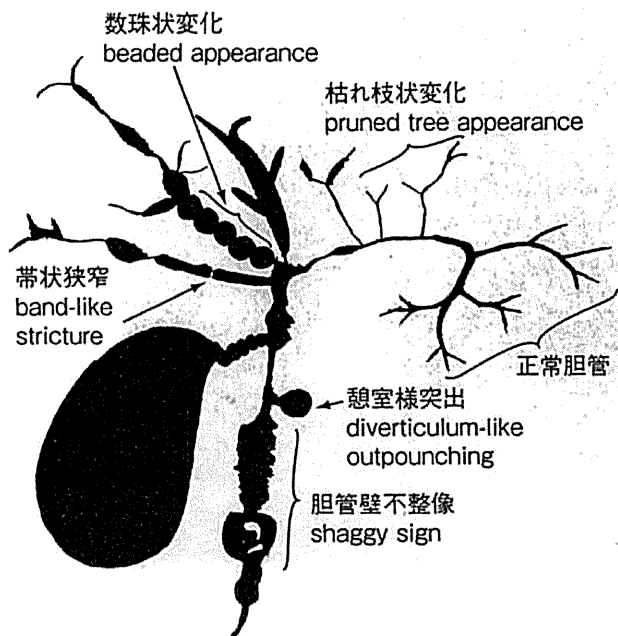


図 1 PSC の胆道所見

2) 枯れ枝状変化 (pruned tree appearance)

肝内分枝の減少がみられる (図 2 A)。これは進行した肝硬変などでもみられる。

3) 数珠状変化 (beaded appearance)

短い輪状の狭窄と正常もしくはわずかに拡張した部分が交互にみられる (図 2 B)。

4) 带状狭窄 (band-like stricture)

1~2 mm の長さの短い狭窄をいう (図 3 A)。

5) 壁不整 (shaggy sign)

明らかな狭窄はないが胆管壁の不整がみられる (図 3 B)。

6) 憩室様突出 (diverticulum-like outpouching)

憩室に似た突出で、しばしば隣接する狭窄と狭窄の間にみられる。

2. 先天性胆道閉鎖症 (BA)

通常は胆道シンチグラフィで胆汁排泄が認められず、8 時間程度の哺乳中止後の腹部超音波検査では胆嚢が描出されないか、痕跡程度しか認められない、triangular cord sign 陽性、などにより BA を強く疑い、経胆嚢胆管造影と肝生検により診断ができる。しかし、BA の一部には非定型な経過をたどり、胆道シンチグラフィや腹部超音波検査では、Alagille 症候群、新生児期発症硬化性胆管炎、家族性進行性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) などの他の胆汁うっ滞性疾患との鑑別が難しい症例がある。そのような場合には、経胆嚢胆管造影のまえに ERCP が行われることがある³⁻⁶⁾。BA でみられる ERCP 所見と頻度を図 4 に示す。造影される総胆管や総肝管は狭細化している場合が多いが、拡張していることもある^{3,4)}。Ohnuma ら⁴⁾は、先天性胆道拡張症と比べると短いが、

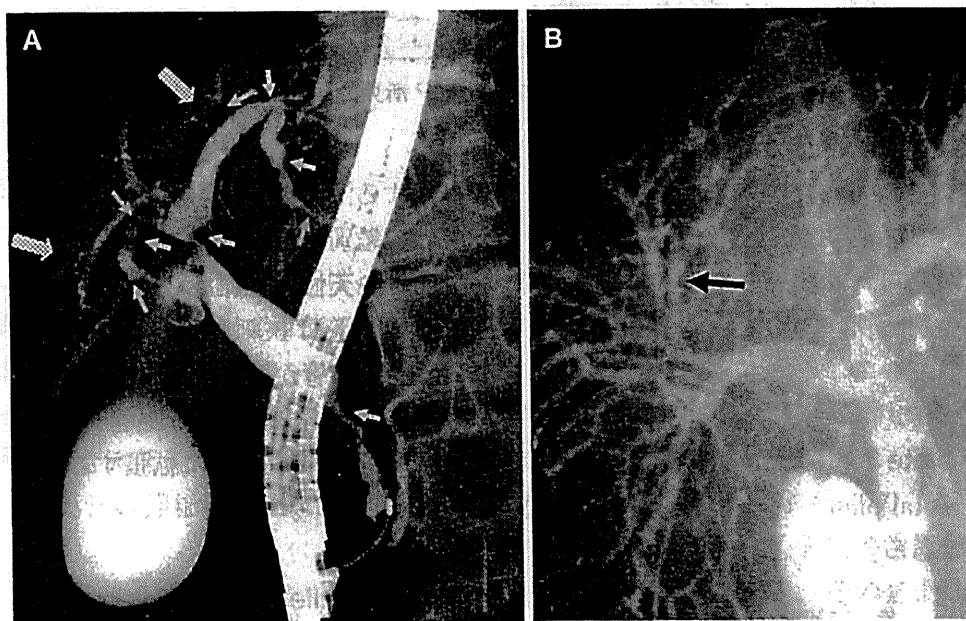


図 2 PSC の ERCP 像

⇨ 枯れ枝状変化 → 多発性狭窄 → 数珠状変化

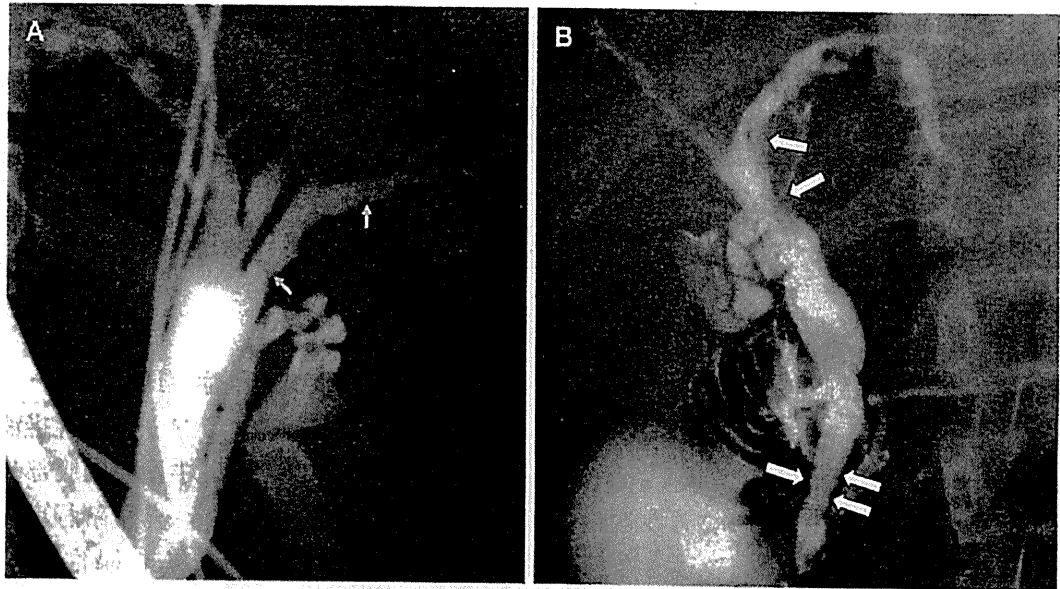


図 3 PSC の ERCP 像 → 帯状狭窄 ⇐ 壁不整


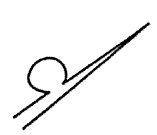

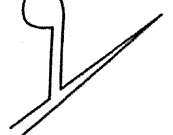
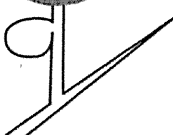
ERCP 所見						
Ohnuma, et al ⁴⁾	分類	Pattern 1	Pattern 2	Pattern 3	Pattern 4	記載なし
	患者数	35	1	2	8	
Guerlud, et al ³⁾	分類	Type 1	記載なし	記載なし	Type 2	Type 3
	患者数	7			7	6

図 4 胆道閉鎖症患者の ERCP 所見の分類と頻度

BA 49 例中 11 例に共通管がみられ、長さは 2~16 mm (中央値 5 mm) であったと報告している。これらの所見がみられれば BA を疑うことができるが、その感度は 92~100%、特異度は 73~87%と報告されている^{5,6)}。

3. ductal plate malformation

胆管原基 (ductal plate) の発生異常が原因となる疾患の総称である。

1) Caroli 病

総胆管は通常、正常であるが、拡張していることもある⁷⁾。肝内胆管は正常胆管の間が球根状に

拡張する⁸⁾。肝外胆管が正常なことが硬化性胆管炎との鑑別になる。

2) 先天性肝線維症

肝内胆管は狭細化し、造影されないこともある。肝内胆管が造影される場合には拡張した胆管がみられ、末梢の細かい胆管は“berry-like dilation”とよばれるように拡張する⁹⁾。肝外胆管は通常拡張しない。

4. Alagille 症候群

通常は心疾患などの合併症や肝組織所見から診断は可能であるが、ときに胆道閉鎖症との鑑別が

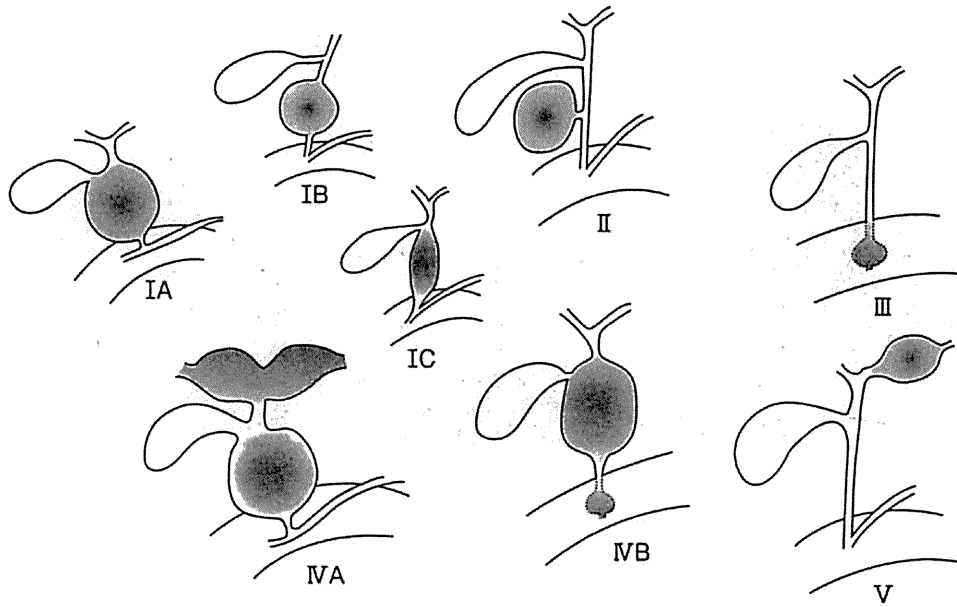


図 5 CBD の Todani 分類^{7,11)}

表 CBD の分類 (Todani 分類)

I 型：総胆管の嚢腫状の拡張
A. 大きな嚢胞状の拡張
B. 小さな限局性の部分的な拡張
C. びまん性の（筒状の）紡錘状の拡張
II 型：総胆管 and/or 胆嚢の憩室
III 型：総胆管癌
IV 型：多発性嚢腫
A. 肝内胆管および肝外胆管
B. 肝外胆管のみ
V 型：紡錘状の肝内胆管の拡張（Caroli 病との関連？）

(Balistreri ら¹¹⁾, 2001)

必要となる例がある。肝内外の胆管はきわめて細いのが特徴であり、肝内胆管が造影されないことが多く、造影されても細く、低形成である¹⁰⁾。

5. 先天性胆道拡張症 (CBD)

CBD は拡張部位や形状から大きく 5 つに分類される (表, 図 5)^{7,11)}。CBD の診断は通常, エコーや CT などの非侵襲的検査で可能であるが, これらの画像検査では確定診断がつかない場合には ERCP が有用である。また, Todani 分類 I 型では高率に膵胆管合流部異常を合併するが, 術前の膵胆管合流部異常の詳細な評価には ERCP が有用である (図 6)。

6. 総胆管結石

通常は腹部超音波や CT などで診断が可能であ

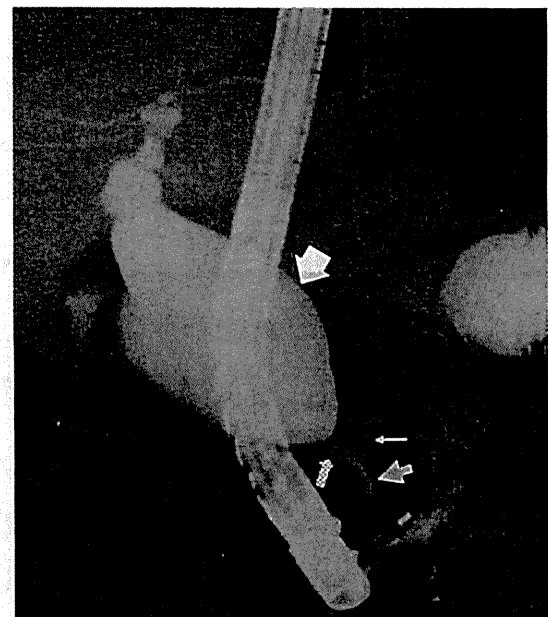


図 6 CBD (Todani 分類 I B)
 →膵管 →共通管 ⇨ 正常総胆管部分
 ⇨ 拡張した総胆管

るが, 下部総胆管に嵌頓した結石はエコーでは腸管ガスなどの artifact で確認が困難なこともあり, カルシウム成分の少ない結石では CT でも診断に苦慮することがある。このような場合には ERCP で総胆管内に造影剤の陰影欠損がみられれば, 診断が可能であり, そのまま碎石術, 結石除去術に移行することができる (図 7)。

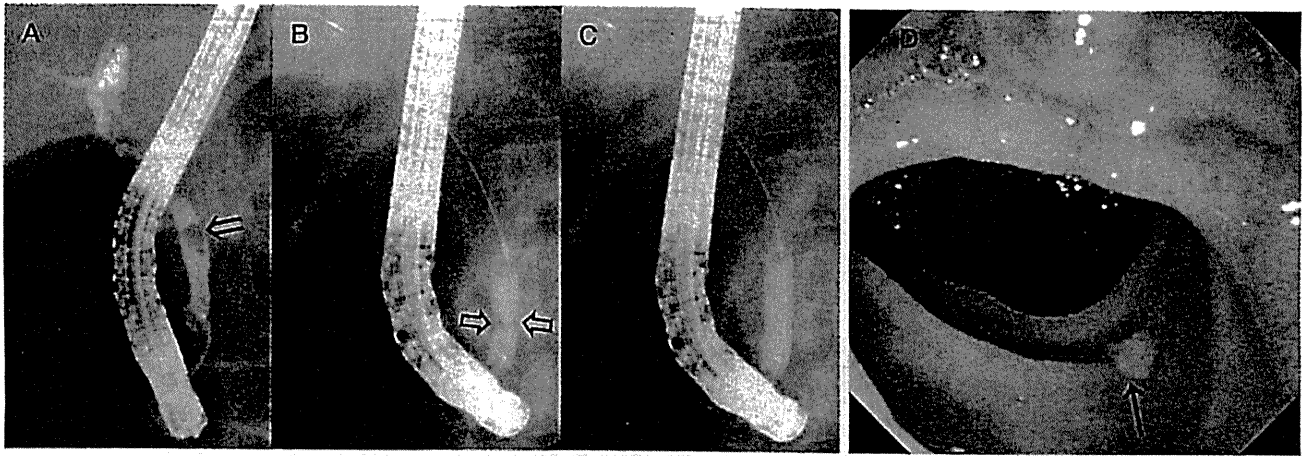


図 7 総胆管結石の内視鏡的治療

A：総胆管内に結石による陰影欠損を認める (⇔)。B：乳頭部 (⇔) にバルーンを挿入し、内視鏡的乳頭バルーン拡張術施行。C：バルーンにより乳頭部が拡張された。D：その後、結石除去用バルーンで総胆管内の結石を除去した。十二指腸内に除去された結石の一部がみられる (↑)。

おわりに

小児の ERCP は術者の不慣れや画像診断モダリティーの進歩もあり、敬遠されがちであるが、通常の画像診断では確定診断が難しい場合には有用な検査方法である。

Key Points

- ① PSC では、肝外胆管に特徴的な病変がみられない場合には、肝内胆管まで確実に描出して評価する必要がある。
- ② 肝内胆管が描出不良の場合には総胆管内でバルーンを膨らまし、腸管への造影剤の流出を防ぎ、肝内胆管を造影することで確実な診断ができる。
- ③ ERCP では、診断から治療にそのまま移行できる利点がある。

文献

- 1) 向井秀一, 五十嵐良典, 木田光広: ERCP ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会監修: 消化器内視鏡ガイドライン, 3 版, 医学書院, 東京, pp105-119, 2006
- 2) MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, et al: Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 149: 39-44, 1983
- 3) Guelrud M, Jaen D, Mendoza S, et al: ERCP in

the diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Gastrointest Endosc* 37: 522-526, 1991

- 4) Ohnuma N, Takahashi H, Tanabe M, et al: The role of ERCP in biliary atresia. *Gastrointest Endosc* 45: 365-701, 1997
- 5) Petersen C, Meier PN, Schneider A, et al: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. *J Hepatol* 51: 1055-1060, 2009
- 6) Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, et al: Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49: 435-441, 2009
- 7) Schlesinger AE, Parker BR: Congenital abnormalities. In Kuhn JP, Slovis TI, Haller JO (eds): *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging*, 10th ed, Mosby, Philadelphia, pp1450-1467, 2004
- 8) Sherlock S, Dooley J: Cysts and congenital biliary abnormalities. In *Disease of the Liver and Biliary System*, 11th ed, Blackwell Science, pp583-596, 2002
- 9) Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, et al: Congenital hepatic fibrosis in children. *J Pediatr* 99: 370-375, 1981
- 10) Piccoli DA: Alagille syndrome. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds): *Liver Disease in Children*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp327-342, 2001
- 11) Balistreri WF, Bove KE, Ryckman FC: Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds): *Liver Disease in Children*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp253-274, 2001